



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze
Materno-Infantili

**Master in Riabilitazione dei Disordini
Muscoloscheletrici**

A.A 2014/2015

Campus Universitario di Savona

**Modic changes e rachide cervicale:
associazione fra Modic Changes e
sintomatologia clinica nel neck pain
aspecifico, revisione della letteratura**

Candidato:

Dott. Ft. Stefano Biani

Relatore:

Dott. Ft. OMT Andrea Dell'Isola

INDICE

ABSTRACT.....	pag.4
1. INTRODUZIONE.....	pag.6
1.1 CLASSIFICAZIONE DEI MODIC CHANGES (MC).....	pag.7
1.2 PATOFISIOLOGIA DEI MC.....	pag.9
1.3 EZIOPATOGENESI DEI MC.....	pag.10
1.4 ASSOCIAZIONE FRA MC E LBP.....	pag.11
2. MATERIALI E METODI.....	pag.13
2.1 QUESITO DI RICERCA.....	pag.13
2.2 CRITERI PER LA SELEZIONE DEGLI STUDI.....	pag.14
2.3 MISURAZIONE DELL'OUTCOME.....	pag.15
2.4 VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI BIAS.....	pag.15
2.5 ESTRAZIONE DEI DATI.....	pag.16
2.6 ANALISI DEI DATI.....	pag.16

3. RISULTATI.....	pag.17
3.1 FLOW CHART PER LA SELEZIONE DEGLI STUDI.....	pag.17
3.2 VALUTAZIONE TRAMITE STROBE STATEMENT DEGLI STUDI INCLUSI.....	pag.18
3.3 RISULTATI STUDIO LI SHENG-YUN 2014.....	pag.19
3.4 RISULTATI STUDIO MATSUMOTO 2013.....	pag.21
3.5 RISULTATI STUDIO MATSUMOTO 2012.....	pag.23
4. DISCUSSIONE.....	pag. 25
5. CONCLUSIONI.....	pag. 27
6. BIBLIOGRAFIA.....	pag. 28
ALLEGATO.....	pag. 31

ABSTRACT

INTRODUZIONE: Il neck pain aspecifico è una delle patologie muscolo scheletriche più comuni con una prevalenza che varia tra il 30% e il 50% nella popolazione generale. Negli ultimi anni, crescente attenzione è stata posta sulla possibile interazione tra i Modic Changes (MC) (bone marrow lesion del corpo vertebrale) e patologie del rachide. Studi effettuati a livello lombare hanno evidenziato un'associazione tra MC e una maggior severità della sintomatologia nel low back pain, tuttavia non è chiaro se questa relazione si verifichi anche a livello del rachide cervicale.

OBIETTIVO: L'obiettivo di questa revisione sistematica è indagare una possibile associazione fra MC e sintomatologia clinica nel neck pain.

MATERIALI E METODI: La ricerca degli articoli è stata effettuata sui principali database con la formulazione di diverse stringhe, ottenute dalla combinazione dei seguenti termini: "neck", "cervical spine", "Modic change", "vertebral endplate subchondral bone signal change", "VESC", "End plate lesion", "bone marrow edema", "bone marrow lesion". Sono stati inclusi articoli che riportassero dati relativi l'associazione fra MC e sintomi clinici nella popolazione adulta affetta da neck pain aspecifico. Sono stati esclusi articoli riguardanti campioni in cui erano presenti red flags e studi in cui veniva analizzata l'efficacia dei trattamenti. Il rischio di bias negli studi inclusi è stato poi valutato con lo STROBE statement.

RISULTATI: 3 articoli sono stati inclusi nella review poichè rispettavano i parametri da noi stabiliti in fase iniziale fornendoci dati utili di associazione fra MC e neck pain o altri sintomi clinici. Solo lo studio di Li sheng-yun ha mostrato risultati significativi di associazione fra MC e neck pain con valori borderline. Anche altre sintomatologie cliniche quali mal di testa e rigidità di spalla non hanno avuto risultati significativi. L'unico sintomo che mostrava associazione significativa con i MC è stato il dolore/parestesia all'arto superiore nello studio di Matsumoto del 2012.

CONCLUSIONI: Se analizziamo i risultati ottenuti negli studi inclusi, ad oggi, sembra esserci una debole associazione fra i MC e sintomatologia clinica nel neck pain aspecifico. Vista però la scarsità nel numero di articoli riguardanti questa associazione sarebbe auspicabile che altri autori si interessassero a questa ricerca così da avere, in futuro, una più chiara e completa visione dell'argomento.

1. INTRODUZIONE

Il neck pain aspecifico (cervicalgia) e il low back pain aspecifico (lombalgia) sono le cause più comuni di disabilità medica conosciute nel mondo occidentale. Queste patologie sono responsabili inoltre, di spese elevate che gravano sui sistemi sanitari portando conseguenze anche a livello economico⁽¹⁾. Il neck pain aspecifico è definito come un dolore la cui origine è percepita nell'area anatomica del collo (nel triangolo posteriore)⁽²⁰⁾. La prevalenza di questo disturbo nella popolazione generale e nei lavoratori varia tra il 30 e il 50%⁽²⁰⁾⁽⁹⁾. L'eziopatogenesi multifattoriale e la complessità delle strutture anatomiche coinvolte rendono difficile l'individuazione della fonte responsabile della sintomatologia. Diverse strutture anatomiche prendono parte al processo patologico nel neck pain come dischi intervertebrali, muscoli, articolazioni sinoviali, legamenti, dura madre, arterie carotidi⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁷⁾. Tuttavia, non è chiaro, quale sia la reale associazione fra impairment anatomici e neck pain. Negli ultimi anni crescente attenzione è stata posta sui Modic Changes (MC). I MC sono cambiamenti del corpo vertebrale (del piatto vertebrale e del midollo osseo) evidenziabili alla risonanza magnetica. Il primo autore a descriverli fu deRoos nel 1987⁽⁶⁾, tuttavia il dott. Michael Modic fu il primo a classificare queste degenerazioni nel 1988⁽¹⁸⁾. Nessuna review e pochi studi sono stati condotti finora riguardanti l'associazione fra MC e neck pain, anche se negli ultimi anni sembrerebbe aumentare l'interesse verso l'argomento. Al contrario, esistono diversi studi sull'associazione fra MC e LBP, la maggior parte di questi riportano una correlazione significativa fra MC e l'outcome dolore, detto ciò è complicato trasporre i risultati ottenuti a livello lombare ad un altro segmento.

Lo scopo di questa review è quello di analizzare le attuali evidenze riguardo una possibile associazione fra MC, neck pain e altri sintomi clinici ad esso correlati. I risultati di questo studio possono essere di grande aiuto al fisioterapista per capire se un eventuale presenza di MC nel rachide cervicale possa influenzare o meno il sintomo clinico del paziente e di conseguenza portarlo ad avere un outcome peggiore.

1.1 CLASSIFICAZIONE DEI MODIC CHANGES (MC)

Il primo autore a descrivere i MC fu Roos nel 1987⁽⁶⁾. Tuttavia la classificazione di queste alterazioni fu attribuita al dott. Michael Modic⁽¹⁸⁾ in uno studio pubblicato nel 1988 nel quale venivano analizzati pazienti affetti da LBP. Gli autori dello studio hanno osservato delle zone di alterazione di segnale ipointense in T1 e iperintense in T2 (Fig. 1), questi cambiamenti compatibili con un edema del corpo vertebrale e un ipervascolarizzazione hanno preso il nome di MC di tipo 1 (MC1). Un'altra alterazione di segnale aveva evidenziato delle zone iperintense in entrambe le sequenze T1 e T2 (Fig. 2) che rappresentavano una sostituzione del midollo osseo rosso con tessuto adiposo, questo tipo di cambiamenti furono chiamati MC di tipo 2 (MC2). Infine, in uno studio dello stesso anno condotto sempre da Modic⁽¹⁹⁾ fu individuato un terzo tipo di alterazione che vedeva delle zone del corpo vertebrale presentarsi ipointense sia in T1 che in T2 (Fig. 3); questi cambiamenti, più rari dei precedenti, evidenziavano un'alterazione sclerotica dell'osso e vennero classificati come MC di tipo 3 (MC3). Nel 1990 la classificazione dei MC fu rivista da Miller⁽¹⁷⁾, il quale aggiunse il grado 0 corrispondente all'assenza di lesione, i gradi 1-2-3 corrispondevano invece alla classificazione precedentemente creata da Modic:

- Grado 0: normalità, assenza di degenerazione.
- Grado 1: equivalente al MC1.
- Grado 2: equivalente al MC2.
- Grado 3: equivalente al MC3.

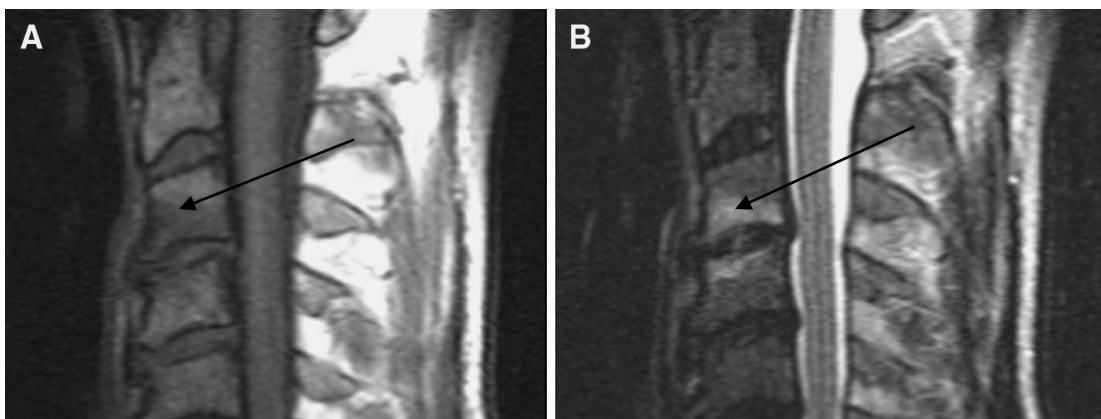


Fig. 1: MC di tipo 1 alla RMN: a sinistra pesatura in T1, a destra in T2

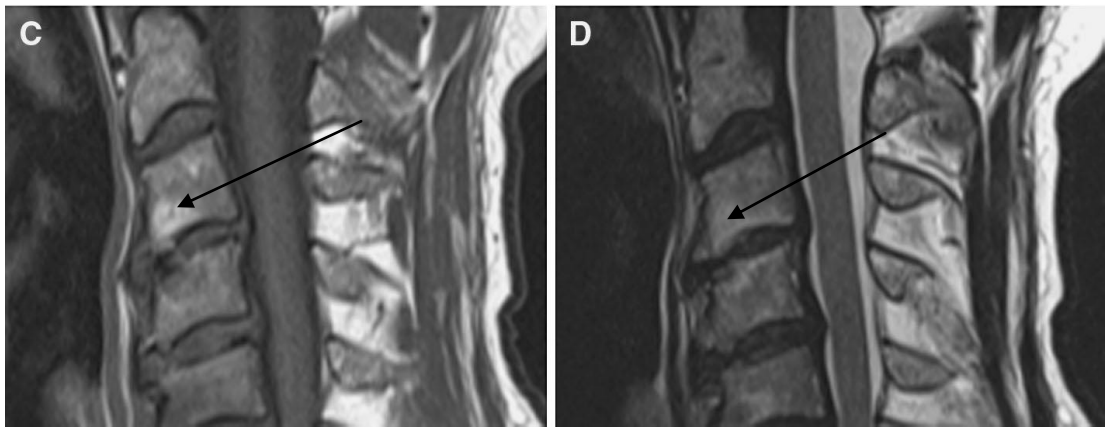


Fig. 2: Modic Change di tipo 2: a sinistra la pesatura in T1, a destra in T2



Fig. 3: Modic change di tipo 3: a sinistra la pesatura in T1, a destra in T2

1.2 PATOFISIOLOGIA DEI MC

In letteratura non si trovano studi che analizzino la patofisiologia dei MC a livello cervicale, al contrario sono presenti articoli che l'hanno analizzata nel rachide lombare, come quello di Modic del 1988⁽¹⁸⁾.

Modic Changes di tipo 1 (sostituzione fibrovascolare)

In questa tipologia di Modic si ha danneggiamento e fessurazione dei piatti vertebrali. Il midollo adiacente al corpo vertebrale viene completamente rimpiazzato da

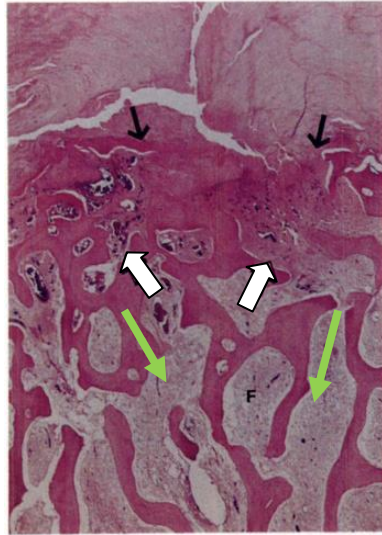


Fig.4: giunzione fra piatto vertebrale e disco nel MC1

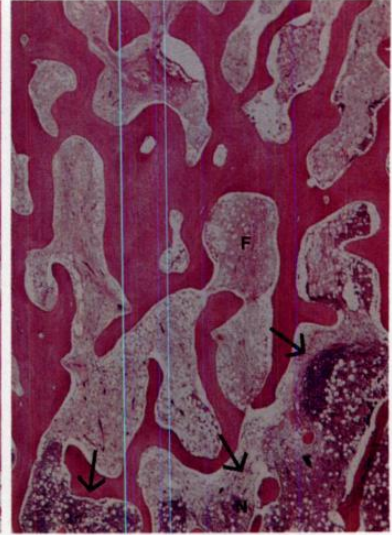


Fig.5: giunzione fra midollo fibroso e midollo sano nel MC1

tessuto fibroso con la generazione di piccoli

vasi sanguigni. Nella Fig.4 le frecce nere indicano il disco degenerato e fessurato. Le frecce bianche indicano invece il piatto vertebrale danneggiato con tessuto di granulazione vascolarizzato nella giunzione fra il disco e il piatto vertebrale. Le frecce verdi infine indicano il tessuto fibroso, che ha interamente rimpiazzato il normale midollo tra le trabecole ossee. La Fig.5 mostra la giunzione fra il midollo fibroso e il midollo sano (frecce nere).

Modic change di tipo 2 (midollo giallo)

Nel Modic di tipo 2, come nel tipo 1, si ha il danneggiamento dei piatti vertebrali e la sostituzione del tessuto osseo con tessuto di granulazione. Al contrario del Modic Changes di tipo 1 però, non vi è la presenza di tessuto emopoietico, ma bensì la sostituzione con tessuto adiposo (midollo giallo). Nella Fig.6 si osserva la fessurazione e la degenerazione del disco (frecce bianche), e il piatto vertebrale

danneggiato con la presenza di tessuto di granulazione (frecche nere). La Fig.7, mostra la degenerazione del piatto vertebrale, e il midollo sano rimpiazzato da cellule adipose con il conseguente ispessimento delle trabecole ossee (frecche verdi). In Fig.8, infine, viene mostrata la giunzione fra il midollo infarcito di cellule adipose (A) e il midollo sano (N).

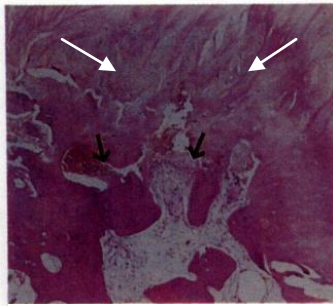


Fig. 6: giunzione fra disco e piatto vertebrale degenerato nel MC2

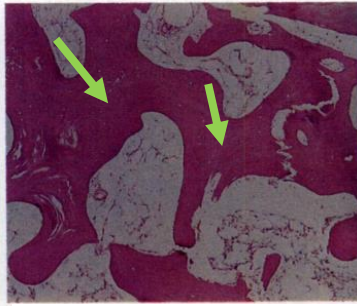


Fig. 7: cellule adipose e ispessimento delle trabecole ossee nel MC2

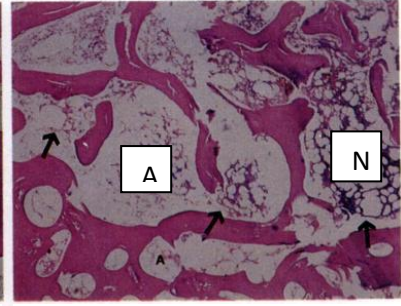


Fig. 8: giunzione fra midollo adiposo e midollo sano nel MC2

1.3 EZIOPATOGENESI DEI MC

A livello di rachide cervicale non sono presenti in letteratura articoli specifici riguardanti le possibili cause di sviluppo dei MC. Ci si è avvalso dunque, per questo lavoro, di riferimenti in studi di pazienti con MC a livello lombare. Albert et al. nel 2007⁽²⁾ hanno presentato due teorie sulla possibile causa di sviluppo dei MC.

➤ Sviluppo MC per cause meccaniche:

La degenerazione discale è stata ipotizzata essere lo starter nel processo di sviluppo dei MC. Questa degenerazione del disco causa la perdita di materiale nucleare, la riduzione in altezza del disco stesso, quindi la diminuzione della pressione idrostatica. Questo processo degenerativo sembra causare un aumento del carico e delle forze di taglio sui piatti vertebrali, che nel tempo, possono dare origine a microfratture e lesioni del tessuto osseo. Queste lesioni da sovraccarico causerebbero un processo infiammatorio dando origine al MC osservabile alla RM. Un altro meccanismo di tipo infiammatorio che potrebbe dare origine al MC sembra essere dato dalla diretta infiltrazione di materiale tossico del nucleo erniato attraverso la microfrattura del piatto vertebrale.

➤ **Sviluppo MC per cause batteriche:**

A seguito di un grave strappo delle fibre esterne dell'anello fibroso erniato, avviene una neo capillarizzazione e l'infiammazione attorno al nucleo estruso. In questo ambiente speciale è possibile per batteri anaerobici entrare nel disco causando un processo infiammatorio. Questa infezione può estendersi fino ai piatti vertebrali. Si ipotizza che questo possa essere il meccanismo che dà origine ai MC di tipo 1 nell'osso sub condrale. Tuttavia, data la mancanza d'accordo fra i vari ricercatori bisogna segnalare come numerosi bias affliggano questa teoria. Alcuni autori⁽²³⁾ sostengono come nelle procedure biotiche utilizzate ci siano elevati rischi di contaminazioni dei campioni. Inoltre differenti procedure di coltura dei batteri aumentano la possibilità di falsi negativi, soprattutto per quanto riguarda i batteri anaerobici e in particolare gli stafilococchi i quali richiedono procedure di coltura molto complesse.

1.4 ASSOCIAZIONE FRA MC E LBP

Come già detto nell'introduzione, in letteratura, non esistono review che parlino di associazione fra i MC e il neck pain. Al contrario, la correlazione è stata valutata ampiamente con il low back pain (LBP). Jensen in uno studio di revisione⁽¹⁰⁾ ha riassunto articoli che riportavano dati di associazione fra MC e LBP.

Study, year	Study sample	LBP outcome	N	OR	95% CI
Albert, 2007 [3]	Clinical	Self-reported	166	6.1	2.9; 13.1
Braithwaite, 1998 [18]	Clinical	Discography	152 ^a	9.1	2.1; 82.6
Cvitanic, 2000 [33]	Clinical	Self-reported	109	2.4	0.8; 8.1
Ito, 1998 [61]	Clinical	Discography	101 ^a	11.6 ^b	1.7; ∞
Kokkonen, 2002 [84]	Clinical	Discography	103 ^a	1.1	0.5; 2.7
Lim, 2005 [96]	Clinical	Discography	97 ^a	0.5	0.1; 1.9
Weishaupt, 2001 [154]	Clinical	Discography	116 ^a	19.9 ^c	5.2; 109.5
Kjaer, 2005 [81]	General	Self-reported	412	4.2	2.1; 9.2
Kuisma, 2007 [88]	Working	Self-reported	128	2.6 ^d	1.5; 3.9
Schenk, 2006 [126]	Working	Self-reported	545 ^a	2.0	1.1; 3.6
^a Number of levels					
^b OR based on median unbiased estimation (see data analysis)					
^c OR calculated from data on all types of Modic changes					
^d Age adjusted OR for LBP pain episodes for all lumbar levels reported in the article					

Tabella 1: Odds Ratio di associazione Modic change e Low back pain estratta da Jensen⁽¹⁰⁾

I dati di associazione valutati con l'odds ratio (tabella 1) sono difficilmente confrontabili. Gli articoli riportati da Jensen in tabella, presentano, dati eterogenei visto che in alcuni studi viene riportato l'OR partendo dal numero di pazienti del campione, altri partendo dal numero di segmenti. Questo rende difficile identificare l'importanza e l'associazione che hanno queste alterazioni hanno con la sintomatologia clinica. Tuttavia sembrerebbe esserci associazione fra MC e LBP fra i pazienti nella maggior parte degli studi inclusi nella review. Un'associazione significativa fra MC e LBP è stata identificata anche in studi condotti sulla popolazione generale (Kjaer 2005), e in studi condotti su campioni specifici di lavoratori (Kuisma 2007 sugli ingegneri di treni). Per quanto riguarda la prognosi dei pazienti con MC associato a LBP i risultati sono contrastanti. Jensen in un'articolo del 2014⁽¹¹⁾, ha riportato che i MC di tipo 1 sono i reperti maggiormente associati ad una minor riduzione della sintomatologia dolorosa (coefficiente β regressione -9.62 I.C. -18.9/-0.32 $p=0.043$). Albert nel 2007⁽³⁾ ha confermato l'associazione tra peggior outcome al follow up (14 anni) in pazienti con MC associato a LBP (OR di 6,1 (2,9-13,1) $p<0,000$). Keller⁽¹²⁾, al contrario, non ha trovato correlazione fra LBP e MC a un anno di follow up.

In conclusione si può affermare che la maggior parte degli studi trattanti l'argomento dichiarano che i MC sono associati al LBP e ad un outcome peggiore. Tuttavia date le evidenze anatomiche e funzionali dei due distretti, non è possibile trasporre le evidenze provenienti da studi sul rachide lombare al rachide cervicale. L'obiettivo del nostro lavoro è quello analizzare i lavori presenti sino ad ora in letteratura e, come è già stato fatto per MC e LBP, creare una sintesi delle evidenze sull'associazione fra MC e sintomatologia clinica nel neck pain aspecifico.

2. MATERIALI E METODI

2.1 QUESITO DI RICERCA

Il quesito clinico è stato formulato seguendo la metodologia **PICO**

P: soggetti adulti con neck pain

I: presenza di Modic changes

C: soggetti adulti con neck pain ma senza Modic changes

O: dolore e altre manifestazioni cliniche

Quesito di ricerca PICO

Vi è associazione fra MC e sintomatologia in soggetti con neck pain aspecifico?

Database e stringa di ricerca

I database elettronici nei quali è stata condotta la ricerca bibliografica per rispondere all'obiettivo dell'elaborato sono stati:

- MEDLINE (PUBMED)
- SCOPUS

Le parole chiave utilizzate nelle banche dati, in assenza di ulteriori analoghi/sinonimi concettuali, sono state:

- "neck", "cervical spine"
- "Modic change", "vertebral endplate subchondral bone signal change", "VESC", "End plate lesion", "bone marrow edema", "bone marrow lesion"

Le key words sopra citate sono state combinate nelle seguenti stringhe di ricerca:

- Per il motore di ricerca **MEDLINE (Pubmed)**

((cervical spine OR neck) AND (modic change* OR endplate lesion* OR end plate lesion* OR vesc OR bone marrow edema OR bone marrow lesion* OR vesc OR

modic endplate change* OR endplate change* OR vertebral endplate subchondral bone signal change)

In data 17/01/2016 la stringa di ricerca produceva 114 articoli.

➤ Per il motore di ricerca **SCOPUS**

((neck) OR (cervical spine)) AND ((modic change*) OR (endplate lesion*) OR (endplate lesion*) OR (vesc)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE, "re")) AND (EXCLUDE (EXACTKEYWORD, "Nonhuman") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD, "Animals")) AND (EXCLUDE (LANGUAGE, "German") OR EXCLUDE (LANGUAGE, "Spanish") OR EXCLUDE (LANGUAGE, "French") OR EXCLUDE (LANGUAGE, "Chinese") OR EXCLUDE (LANGUAGE, "Czech") OR EXCLUDE (LANGUAGE, "Polish") OR EXCLUDE (LANGUAGE, "Portuguese") OR EXCLUDE (LANGUAGE, "Japanese"))

In data 17/01/2016 la stringa di ricerca produceva 1641 articoli.

2.2 CRITERI PER LA SELEZIONE DEGLI STUDI

Tipologia di studi

Nella nostra review sono stati presi in considerazione:

- studi RCT (Randomized Controlled Trials), estrapolando solo i dati pre-trattamento ove disponibili.
- studi di coorte,
- studi trasversali (cross-sectional),
- studi caso controllo.

Criteri di inclusione

Sono stati inclusi studi che trattassero la presenza dei MC a livello cervicale, e la loro possibile associazione con i vari sintomi clinici nella popolazione adulta (>18 anni). Sono stati presi in considerazione solamente articoli in lingua inglese e italiana.

Criteri di esclusione

Sono stati esclusi articoli che:

- Non riportavano dati di associazione fra MC e neck pain e altre sintomatologie cliniche,
- Analizzavano di MC in soggetti sottoposti a trattamenti mirati a risolvere le problematiche cervicali,
- Includevano soggetti con patologie specifiche come tumori, fratture, infezioni, artrite reumatoide e altre red flags,
- Fossero scritti in lingue differenti dall'inglese e dall'italiano,
- Riportavano nei gruppi individui di età <18 anni,
- Trattavano precedenti review.

Studi che includevano soggetti con radicolopatia, sono stati inseriti nella revisione solo nel caso in cui i soggetti non presentassero segni neurologici gravi come deficit di forza, iporeflessia, ipotono agli arti superiori e inferiori. La presenza di segni e sintomi neurologici è stata utilizzata come criterio di esclusione anche per i soggetti riportanti whiplash.

2.3 MISURAZIONE DELL'OUTCOME

Tutte le misure di outcome per il dolore e altri sintomi precedentemente utilizzate in letteratura sono state considerate valide ai fini dello studio.

2.4 VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI BIAS

A tal proposito si è scelto di utilizzare lo STROBE statement (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*)⁽²²⁾

Lo STROBE statement è uno strumento sviluppato per migliorare la descrizione degli studi osservazionali in epidemiologia e consiste in una checklist di 22 items contenente gli elementi che dovrebbero essere sempre inclusi nella descrizione dei tre principali disegni di studio in epidemiologia: gli studi di coorte, caso-controllo e trasversali (o cross-sectional).

2.5 ESTRAZIONE DEI DATI

Per gli **studi di coorte** si sono estratti dati al baseline e al follow up di:

- Numerosità campionaria
- Prevalenza di MC
- Età media dei soggetti
- Sesso dei soggetti
- Numero di soggetti con / senza MC e con / senza neck pain
- Numero di soggetti con / senza MC e con / senza mal di testa
- Numero di soggetti con / senza MC e con / senza rigidità di spalla
- Numero di soggetti con/ senza MC e con / senza dolore al braccio/formicolio

Per gli studi **trasversali**, **caso-controllo** e gli studi **RCT** (analizzando i dati pre intervento) sono stati estratti gli stessi dati ma solo di baseline.

2.6 ANALISI DEI DATI

Tutte le misure di associazione riportate negli studi inclusi sono state prese in considerazione e utilizzate ai fini della revisione.

Dove possibile è stato calcolato l'odds ratio (OR). L'odds ratio è una misura di associazione usata in epidemiologia per descrivere l'associazione tra due fattori. Nello studio si è scelto di valutare l'associazione fra MC e la sintomatologia clinica (dolore al collo, rigidità di spalla, mal di testa, formicolio). Il calcolo dell'odds ratio prevede il confronto tra le frequenze di comparsa dell'evento rispettivamente nei soggetti esposti e in quelli non esposti al fattore di rischio in esame (MC).

3. RISULTATI

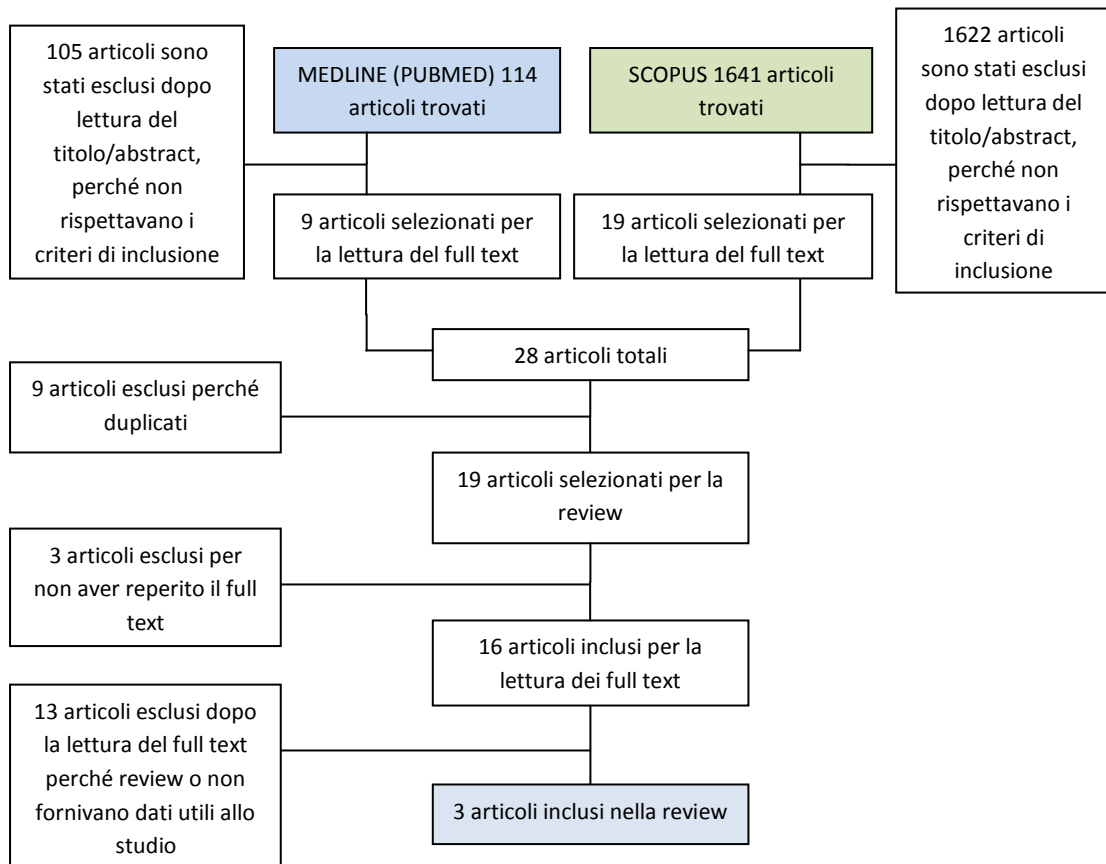
3.1 FLOW CHART PER LA SELEZIONE DEGLI STUDI

La ricerca sui database Medline e Scopus ha prodotto un totale di 1755 articoli, di questi, solo 28, alla lettura del titolo/abstract, rispettavano i criteri di inclusione. Dei 28 articoli selezionati per la lettura, 9 studi erano duplicati e per 3 non è stato possibile reperire full text.

Sono stati analizzati 16 studi, di questi, solo 3 fornivano dati di associazione fra MC e neck pain

Nella Fig. 9, viene riassunto il processo decisionale che ha portato alla selezione degli articoli da includere nella revisione.

Fig. 9: flow chart per la selezione degli studi



3.2 VALUTAZIONE TRAMITE STROBE STATEMENT DEGLI STUDI INCLUSI

La Tabella 3 riporta la valutazione del rischio di bias degli articoli selezionati per la review. In tutti e tre gli studi sono stati rispettati 15 items su 22 disponibili. I punti deboli degli articoli riguardavano soprattutto i metodi statistici utilizzati, la descrizione dei partecipanti e l'analisi dei risultati principali.

Tabella 3: valutazione degli articoli inclusi nella review con lo STROBE statement

	item	Li Sheng 2014		Matsumoto 2013		Matsumoto 2012	
TITOLO e ABSTRACT	1a	+	+	+	+	+	+
	1b	+		+		+	
INTRODUZIONE							
Premesse/Razionale	2	+		+		+	
Obiettivi	3	+		+		+	
MATERIALI E METODI							
Disegno di studio	4	+		+		+	
Contesto	5	+		+		+	
Partecipanti	6a	+	+	+	+	+	+
	6b			+		+	
Variabili	7	-		-		-	
Fonti dei dati/Rilevazione	8	+		+		+	
Errori sistematici (Bias)	9	-		-		-	
Dimensioni dello studio	10	+		+		+	
Variabili quantitative	11	+		+		+	
Metodi statistici	12a	-	-	-	-	-	-
	12b	+		+		+	
	12c	-		-		-	
	12d	+		+		+	
	12e	-		-		-	
RISULTATI							
Partecipanti	13a	+	+	+	-	+	-
	13b	+		-		-	
	13c	-		-		-	
Dati descrittivi	14a	+	+	+	+	+	+
	14b	+		+		+	
	14c			+		+	
Dati di esito	15	+		+		+	
Risultati principali	16a	-	-	-	-	-	-
	16b	+		+		+	
	16c	-		-		-	
Altre analisi	17	-		-		-	
DISCUSSIONE							
Risultati principali	18	+		+		+	
Limiti	19	-		+		+	
Interpretazione	20	+		+		+	
Generalizzabilità	21	+		+		+	
ALTRE INFORMAZIONI							
Finanziamento	22	-		-		-	
N° Items rispettati		15/22		15/22		15/22	

3.3 RISULTATI STUDIO LI SHENG-YUN 2014

Li Sheng-yun et al.⁽²¹⁾ hanno valutato la presenza dei MC in pazienti con neck pain e low back pain.

Gli autori, in questo studio retrospettivo, hanno valutato 3167 soggetti, con RM cervicale e/o lombare a seconda della sintomatologia clinica presentata.

I soggetti inclusi nello studio sono stati poi suddivisi, sempre per sintomatologia, in 5 gruppi. Soltanto i dati riguardanti tre gruppi sono stati utilizzati ai fini della review, comprendenti la totalità dei pazienti sottoposti a risonanza magnetica cervicale, gli altri due gruppi sono stati esclusi perché riguardanti il tratto lombare.

- **Gruppo 1:** formato da 1023 pazienti con neck pain / radicolopatia + 120 pazienti asintomatici
- **Gruppo 2:** formato da 497 pazienti con neck pain / radicolopatia e low back pain + 120 pazienti asintomatici
- **Gruppo 3:** formato da tutti i 1640 pazienti sottoposti a RM cervicale

I risultati dello studio sono riassunti nella Tabella 4 sotto riportata

Tabella 4: Odds Ratio di associazione fra Modic changes e neck Pain

Gr.	N° /prev. MC	N° MC+		N° MC-		Tipo MC	OR (int al 95%)	p-value	Sesso		Età media	
		NP+	NP-	NP +	NP -				M	F	NP +	NP -
1	1143 / 8.2%	90	4	933	116	1+2 +3	2.80 (1.01-7.76)	0.048	576 (*)	577 (*)	44.9 ±11.1	43.3 ±10.2
2	617 / 7.5%	42	4	455	116	1+2 +3	2.68 (0.94-7.62)	0.065	321	296	44 ±9.3	43.3± 10.2
3	1640 / 8.3% (MC1 3.0%, MC2 6.3%)	132	4	1388	116	1+2 +3	2.76 (1.00-7.59)	0.050	857 (*)	793 (*)	-	43.3 ±10.2

OR = odds ratio, MC = Modic Changes, NP = neck pain

(*) l'articolo presenta un errore di campionamento riguardo il sesso dei soggetti

Di seguito vengono esposti i dati di associazione per ogni gruppo analizzato:

- **Gruppo 1** : l'OR di associazione MC e neck pain risulta significativo al 95% con valori, però, borderline (OR = 2.80 con int. al 95% 1.01-7.76 e p-value = 0.048).
- **Gruppo 2** : l'OR non risulta essere significativo (OR = 2.68 con int. al 95% 0.94-7.62 e p-value 0.065).
- **Gruppo 3** : se si analizza il campione di tutti i pazienti sottoposti a risonanza magnetica cervicale si osserva un valore di associazione significativo al 95% ma con valori limite (OR = 2.76 int. al 95% 1.00-7.59 e p-value 0.050).

Inoltre gli autori all'interno dello studio hanno concluso che i MC erano associati con l'avanzare dell'età (spearman rank correlation 0.217, $p = 0.000$), con il grado di degenerazione discale (spearman rank correlation 0.220, $p = 0.000$) e con l'incremento della curva cifotica nel rachide cervicale ($p = 0.00$ nel gruppo 1 e $p = 0.00$ nel gruppo 2).

3.4 RISULTATI STUDIO MATSUMOTO 2013

Matsumoto et al.⁽¹⁵⁾, in questo articolo, hanno descritto la presenza dei MC e di sintomi clinici quali dolore al collo, rigidità di spalla, mal di testa e parestesie in pazienti che hanno subito whiplash. Cinquecentosei soggetti sono stati sottoposti a RM a due settimane di distanza dal trauma. Di questi, 133 hanno risposto alla mail di contatto degli autori per sottoporsi ad una seconda RM con follow up medio di 11.3 anni. Ai soggetti dello studio, inoltre, è stato fatto compilare un questionario di auto valutazione dei sintomi clinici. Gli autori dell'articolo non forniscono dati di associazione fra MC e sintomi al baseline, l'odds ratio è stato calcolato solamente al follow up. I risultati sono descritti nelle Tabelle 5 e 6 di seguito riportate.

Tabella 5: Odds Ratio di associazione fra MC e neck pain e fra MC e mal di testa al follow up

N°/ prev.MC (prev. per tipo MC)	Sesso		Età medi a	Tipo MC		Neck pain				Mal di testa			
	M	F				+	-	OR (int al 95%)	p- value	+	-	OR (int al 95%)	p- value
133 / 12.8% (MC1 5.3%, MC2 6.8%)	63	70	49.6 ±15.3	MC	+	5	12	1.25 (0.41- 3.85)	0.697	4	13	0.77 (0.25- 2.55)	0.673
					-	29	87			33	83		
				MC1	+	2	5	1.18 (0.22- 6.36)	0.852	-			
					-	32	94						
				MC2	+	2	7	0.82 (0.16- 4.16)	0.812	3	6	1.32 (0.31- 5.59)	0.703
					-	32	92			34	90		

Tabella 6: Odds Ratio (OR) di associazione fra MC e rigidità di spalla e fra MC e dolore al braccio/formicolio al follow up

N° / prev MC	Sesso		Età medi a	Tipo MC		Rigidità di spalla				Dolore braccio/formicolio					
	M	F				+	-	OR (int al 95%)	p- value	+	-	OR (int al 95%)	p- value		
133 / 12.8 % (MC1 5.3%, MC2 6.8%)	63	70	49.6 ±15.3	MC	+	9	8	0.91 (0.33- 2.54)	0.863	3	14	1.03 (0.27- 3.92)	0.967		
					-	64	52			20	96				
				MC1	+	2	5	0.31 (0.06- 1.66)	0.171	1	6	0.79 (0.09- 6.88)	0.829		
					-	71	55			22	104				
				MC2	+	5	4	1.03 (0.26- 4.02)	0.967	-					
					-	68	56								

Di seguito vengono riportati i dati di associazione dei MC con ogni sintomo;

- **MC e neck pain** = Non vi è associazione significativa (OR = 1.25 int. 0.41-3.85 e p-value 0.697).
- **MC e mal di testa** = Non vi è associazione significativa (OR = 0.77 int. 0.25-2.55 e p-value 0.673).
- **MC e rigidità di spalla** = Non vi è associazione significativa (OR = 0.91 int. 0.33-2.54 e p-value 0.863).
- **MC e dolore al braccio/formicolio** = Non vi è associazione significativa (OR = 1.03 int. 0.27-3.92 e p-value 0.967).

Lo studio, condotto su pazienti con pregresso whiplash, non ha mostrato nessun dato di associazione fra i MC e sintomatologia clinica. Questo lavoro ha inoltre valutato i fattori di rischio per lo sviluppo dei MC. Si è osservato come ci sia un'associazione significativa fra soggetti di età > di 40 anni e MC rispetto a soggetti con meno di 40 anni (p value = 0.001). Un altro fattore di rischio dei MC sembra essere la preesistenza di degenerazione del disco (perdita del segnale alla RM p-value = 0.045, protrusione posteriore p-value = 0.001, diminuzione dello spazio intervertebrale p-value = 0.011). Significativo è anche il rapporto fra soggetti che svolgono lavori pesanti (rispetto a chi compie lavori leggeri) e presenza di MC (p-value = 0.035).

3.5 RISULTATI STUDIO MATSUMOTO 2012

In questo studio di coorte 497 soggetti asintomatici sono stati sottoposti a RM iniziale per valutare la possibile presenza di degenerazioni della colonna cervicale, tra queste, i MC. Duecentoventitre soggetti di questo gruppo hanno risposto telefonicamente o per mail all'invito degli autori per sottoporsi ad una seconda RM con follow up medio di 11.6 anni. Ai pazienti, è stato poi fatto compilare un questionario di auto valutazione riguardo sintomi quali neck pain, rigidità di spalla e formicolio/dolore al braccio. Gli autori riportano nello studio i soli dati del follow up, in Tabella 7 sono riassunti per quanto riguarda l'outcome neck pain, in Tabella 8 per gli altri sintomi.

Tabella 7: Odds Ratio dell'associazione MC e neck pain al follow up

N° campione / prev. MC (prev. Per tipo MC)	sesso		Età media	Tipo MC		Neck pain			
	M	F				+	-	OR (int al 95%)	p-value
223 / 13.9% (MC1 4.9% MC2 8.5%)	133 (*)	100 (*)	50.5 ±15.0	MC	+	1	30	0.26 (0.03- 1.98)	0.193
					-	22	170		
				MC1	+	0	11	0.35 (0.02- 6.15)	0.473
					-	23	189		
				MC2	+	1	18	0.46 (0.06- 3.61)	0.460
					-	22	182		

(*)l'articolo presenta un errore di campionamento riguardo il sesso dei soggetti

Tabella 8: Odds Ratio dell'associazione fra MC e altri sintomi al follow up

N° / prev. MC (prev. Per tipo MC)	sesso		Età medi a	Tipo MC		Rigidità di spalla				Dolore braccio/formicolio			
	M	F				+	-	OR (int al 95%)	p- value	+	-	OR (int al 95%)	p- value
223 / 13.9% (MC1 4.9% MC2 8.5%)	133 (*)	100 (*)	50.5 ±15.0	MC	+	9	22	1.02 (0.44- 2.35)	0.965	4	27	4.59 (1.22- 17.33)	0.025
					-	55	137			6	186		
				MC1	+	3	8	0.93 (0.24- 3.62)	0.915	2	9	5.67 (1.05- 30.62)	0.044
					-	61	151			8	204		
				MC2	+	6	13	1.16 (0.42- 3.20)	0.772	3	16	5.28 (1.24- 22.39)	0.024
					-	58	146			7	197		

(*) l'articolo presenta un errore di campionamento riguardo il sesso dei soggetti

Di seguito vengono riportati i dati di associazione dei MC con ogni sintomo;

- **MC e neck pain** = Non vi è associazione significativa (OR = 0.26 int. 0.03-1.98 e p-value = 0.193).
- **MC e rigidità di spalla** = Non vi è associazione significativa (OR = 1.02 int. 0.44-2.35 e p-value 0.965).
- **MC e dolore al braccio/formicolio** = Vi è associazione significativa fra MC e il sintomo clinico "dolore al braccio/formicolio" sia per quanto riguarda i MC in generale (OR = 4.59 int. 1.22-17.33 e p-value 0.025) che per i sottotipi di MC (MC1: OR = 5.67 p-value 0.044, MC2: OR = 5.28 p-value 0.024).

All'interno dello stesso studio è emerso che i soggetti di età superiore ai 40 anni e di genere maschile avevano correlazione con lo sviluppo di nuovi MC (OR = 8.0 con IC al 95% 2.7-23.3, p = 0.001 e OR = 2.6 con IC al 95% 1.0-6.6, p = 0.049). Anche una preesistente degenerazione del disco sembra essere un fattore di rischio per lo sviluppo dei Modic (perdita di intensità di segnale del disco OR = 2.6 con IC al 95% 1.1-6.0, p = 0.028, protrusione discale posteriore OR = 4.2 con IC al 95% 1.9-9.5 e p = 0.001, diminuzione dello spazio discale OR = 4.2 con IC al 95% 1.5-11.6 e p = 0.003), mentre sembrerebbe non essere rilevante l'associazione fra MC e fumo, regolare attività fisica, tipologia di lavoro o BMI.

4. DISCUSSIONE

Negli ultimi anni l'attenzione verso i MC nel rachide cervicale è in costante crescita, lo dimostra il fatto che gli studi che trattano dell'argomento sono quasi tutti di recente datazione. Solo 3 articoli che rispettavano i criteri di inclusione selezionati sono emersi dalla ricerca della letteratura. Gli articoli selezionati, valutati con lo STROBE statement peccavano di precisione sui metodi statistici utilizzati, sulla descrizione dei partecipanti allo studio e sull'analisi dei risultati principali.

➤ **Prevalenza MC ed età dei soggetti**

Fra gli studi inclusi la prevalenza dei MC è varia. Li Sheng-yun⁽²¹⁾ ha la prevalenza più bassa (8.3%). Se si analizza l'età dei campioni si nota come il campione di Li Sheng-yun sia il più giovane (età media 43.3 anni). Questo dato sembrerebbe evidenziare come l'età dei soggetti influenzi notevolmente la prevalenza di MC. La tesi potrebbe essere confermata anche da altri studi presenti in letteratura. Nel gruppo di Mann del 2011⁽¹⁴⁾ si ha una prevalenza del 40.4% dei MC in pazienti con neck pain ed età media di 61.7 ± 9.12 anni. Nel gruppo di Jia Li del 2015⁽¹³⁾ l'età media è di 55.8 ± 6.5 anni e la prevalenza di MC del 58.5%.

➤ **Associazione MC e neck pain**

L'obiettivo della tesi è stato quello di cercare una possibile associazione fra MC e dolore nel neck pain aspecifico così come si è riscontrata a livello lombare con il LBP. Solo lo studio di Li Sheng-yun⁽²¹⁾ ha fornito dati significativi di associazione fra MC e neck pain. Tuttavia, analizzando il campione, si può notare come i valori di OR possano essere limitati dal fatto che sono stati inclusi sia soggetti con neck pain che con radicolopatia. La mancanza di un'analisi separata non fornisce dati di associazione precisi sul sintomo dolore al collo nel neck pain aspecifico. Essendo l'unico gruppo con valori di OR significativi, probabilmente l'inclusione di soggetti con sintomi radicolari può aver notevolmente influenzato i risultati di associazione. Detto ciò, risulta ancora difficile identificare un'associazione fra MC e sintomatologia a livello del rachide cervicale come invece già avvenuto nel rachide

lombare. Questo potrebbe essere dovuto sia all'esigua quantità di articoli trattanti l'argomento, sia ad una differente biomeccanica di questi segmenti. A livello lombare infatti, i corpi vertebrali sono sottoposti ad un maggior carico assiale, che potrebbe quindi giustificare l'associazione fra i MC e la sintomatologia algica.

Lo stesso articolo fornisce dati significativi di associazione positiva fra MC e età, e fra MC e degenerazione discale. Queste associazioni, venivano riportate anche negli altri studi inclusi nella review. In letteratura l'associazione fra MC e maggior degenerazione discale è stata inoltre trovata significativa da Hayashi⁽⁸⁾.

I dati dello studio di Matsumoto⁽¹⁵⁾ indicano una mancanza di associazione significativa fra MC e dolore nel gruppo whiplash. L'articolo suggerisce inoltre come un evento traumatico non sia responsabile dello sviluppo dei MC. È possibile quindi che i MC siano dovuti ad un sovraccarico meccanico protratto nel tempo piuttosto che ad un evento traumatico.

➤ **Associazione fra MC e altri sintomi clinici**

Due degli articoli selezionati nella revisione fornivano dati di associazione fra MC e altri sintomi clinici quali rigidità di spalla e dolore al braccio / formicolio⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾, uno solo forniva dati sul mal di testa⁽¹⁵⁾. Per quanto riguarda la rigidità di spalla non vi è stata alcuna relazione significativa in nessuno dei due studi né per quanto riguarda i MC in generale, né per quanto riguarda nello specifico il MC1 e il MC2. L'associazione fra MC e mal di testa è stato osservato da Matsumoto⁽¹⁶⁾ senza dare però risultati significativi né se si considerava la totalità dei MC, né per i MC1 e MC2. L'associazione fra MC e dolore al braccio / formicolio ha dato significativi risultati nello studio di Matsumoto⁽¹⁶⁾ sia analizzando la correlazione generale fra MC e sintomo, sia analizzando i MC di tipo 1 e 2 con il sintomo. Gli studi inclusi mostrano associazione significativa solamente fra MC e parestesie all'arto superiore. Questo giustificerebbe il risultato ottenuto nello studio di Li Sheng-yun⁽²¹⁾ dove i soggetti dei campioni avevano sia neck pain che sintomi radicolari.

5. CONCLUSIONI

Abbiamo riassunto i risultati della review con alcuni punti chiave:

- Pochi studi riportano ad oggi dati di associazione fra MC e sintomatologia clinica nel neck pain aspecifico.
- La qualità degli studi presenti nei database consultati, valutati con lo STROBE statement peccavano di precisione sui metodi statistici utilizzati, sulla descrizione dei partecipanti allo studio e sull'analisi dei risultati principali.
- L'associazione fra MC e neck pain si è dimostrata debolmente significativa solo in uno studio⁽²¹⁾.
- Le altre sintomatologie cliniche studiate non hanno portato dati di associazione con i MC ad eccezione del sintomo "dolore al braccio/formicolio" in uno studio su due analizzati.
- Tutti i lavori riportavano associazione dei MC con l'avanzare dell'età e con una preesistente degenerazione discale.

I risultati della ricerca mostrano una debole associazione con la sintomatologia, sembra quindi che i MC ad oggi non siano direttamente collegati con la presenza di una sintomatologia clinica. Tuttavia gli studi presenti a volte mettono in luce risultati contrastanti favorendo possibili teorie da approfondire in futuro.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Ahmed M, Modic MT. **Neck and low back pain: neuroimaging.** Neurol Clin. 2007 May;25(2):439-71.
2. Albert HB, Kjaer P, Jensen TS, Sorensen JS, Bendix T, Manniche C. **Modic changes, possible causes and relation to low back pain.** Med Hypotheses. 2008;70(2):361-8. Epub 2007 Jul 10.
3. Albert HB, Manniche C. **Modic changes following lumbar disc herniation.** Eur Spine J. 2007 Jul;16(7):977-82. Epub 2007 Mar 3.
4. Bogduk N, Mc Guirk B. **Management of acute and chronic neck pain an evidence based approach.** Elsevier 2006.
5. Bogduk N. **The anatomy and pathophysiology of neck pain.** Phys Med Rehabil Clin N Am. 2011 Aug;22(3):367-82
6. de Roos A, Kressel H, Spritzer C, Dalinka M **MR imaging of marrow changes adjacent to end plates in degenerative lumbar disk disease.** AJR Am J Roentgenol 149:531–534 (1987).
7. Evans G. **Identifying and treating the causes of neck pain.** Med Clin North Am. 2014 May;98(3):645-61
8. Hayashi T, Wang JC, Suzuki A, Takahashi S, Scott TP, Phan K, Lord EL, Ruangchainikom M, Shiba K, Daubs MD. **Risk factors for missed dynamic canal stenosis in the cervical spine.** Spine (Phila Pa 1976). 2014 May 1;39(10):812-9.
9. Hoy DG, Protani M, De R, Buchbinder R. **The epidemiology of neck pain.**

Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010 Dec;24(6):783-92.

10. Jensen TS, Karppinen J, Sorensen JS, Niinimäki J, Leboeuf-Yde C. **Vertebral endplate signal changes (Modic change): a systematic literature review of prevalence and association with non-specific low back pain.** Eur Spine J. 2008 Nov;17(11):1407-22.
11. Jensen OK, Nielsen CV, Sørensen JS, Stengaard-Pedersen K, **Type 1 Modic changes was a significant risk factor for 1 year outcome in sick-listed low back pain patients: a nested cohort study using magnetic resonance imaging of the lumbar spine,** *The Spine Journal* (2014)
12. Keller A, Eleanor Boyle, Thomas A. Skog, J. David Cassidy, Erik Bautz-Holter, **Are Modic changes prognostic for recovery in a cohort of patients with non-specific low back pain?,** Eur Spine J (2012) 21:418–424
13. Li J, Li Y, Wei J, Shen Y. **A study on the cervical spondylotic myelopathy treated by anterior cervical disectomy and fusion in accordance with Modic changes with a 2-year minimum follow-up.** J Orthop Surg Res. 2015 Jan 28;10:11.
14. Mann E, Peterson CK, Hodler J. **Degenerative marrow (modic) changes on cervical spine magnetic resonance imaging scans: prevalence, inter- and intra-examiner reliability and link to disc herniation.** Spine (Phila Pa 1976). 2011 Jun 15;36(14):1081-5.
15. Matsumoto M, Ichihara D, Okada E, Toyama Y, Fujiwara H, Momoshima S, Nishiwaki Y, Takahata T. **Modic changes of the cervical spine in patients with whiplash injury: a prospective 11-year follow-up study.** Injury. 2013 Jun;44(6):819-24.

16. Matsumoto M, Okada E, Ichihara D, Chiba K, Toyama Y, Fujiwara H, Momoshima S, Nishiwaki Y, Takahata T. **Modic changes in the cervical spine: prospective 10-year follow-up study in asymptomatic subjects.** J Bone Joint Surg Br. 2012 May;94(5):678-83.
17. Miller G The spine. In: Berquist T **MRI of the musculoskeletal system**, 2nd edn. Raven, New York (1990)
18. Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, Masaryk TJ, Carter JR **Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging.** Radiology 166:193–199 (1988).
19. Modic MT, Masaryk TJ, Ross JS, Carter JR **Imaging of degenerative disk disease.** Radiology 168:177–186 (1988)
20. **Neck pain task force** 2008
21. Sheng-yun L, Letu S, Jian C, Mamuti M, Jun-hui L, Zhi S, Chong-yan W, Shunwu F, Zhao F. **Comparison of modic changes in the lumbar and cervical spine, in 3167 patients with and without spinal pain.** PLoS One. 2014 Dec 15;9(12):e114993.
22. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M¹ STROBE Initiative. **Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration.** Int J Surg. 2014 Dec;12(12):1500-24
23. Wedderkopp N, Thomsen K, Manniche C, Kolmos HJ, Secher Jensen T, Leboeuf Yde C. **No evidence for presence of bacteria in modic type I changes.** Acta Radiol. 2009 Jan;50(1):65-70.

ALLEGATO

STROBE STATEMENT

	Item	Raccomandazione	Presente (+) / non presente (-)
TITOLO e ABSTRACT	1	(a) Indicare il disegno dello studio nel titolo o nell’abstract con un termine usato frequentemente	
		(b) Fornire nell’abstract un riassunto informativo ed equilibrato di ciò che è stato fatto e di ciò che è stato osservato	
INTRODUZIONE			
Premesse/Razionale	2	Spiegare le premesse scientifiche e il razionale della ricerca proposta per la pubblicazione	
Obiettivi	3	Indicare gli obiettivi specifici, comprese tutte le ipotesi Prespecificate	
METODI			
Disegno di studio	4	Presentare gli elementi fondamentali del disegno dello studio nella parte iniziale del lavoro	
Contesto	5	Descrivere il contesto (setting), le sedi e le date rilevanti, compresi i periodi di reclutamento, d’esposizione, di follow-up e raccolta dei dati	
Partecipanti	6	a) Studio di coorte - Indicare i criteri di eleggibilità, le fonti dei partecipanti e i metodi di selezione dei partecipanti. Descrivere i metodi di follow-up Studio caso-controllo - Indicare i criteri di eleggibilità, le fonti dei casi e i metodi di accertamento dei casi e di selezione dei controlli. Indicare il razionale per la scelta dei casi e dei controlli Studio trasversale – Indicare i criteri di eleggibilità, le fonti dei partecipanti e i metodi di selezione dei partecipanti.	
		b) Studio di coorte – per studi appaiati, indicare i criteri di appaiamento e il numero dei partecipanti esposti e non esposti Studio caso-controllo – per studi appaiati, indicare i criteri di appaiamento e il numero dei controlli per caso	
Variabili	7	Definire in modo chiaro tutti gli esiti, le esposizioni, i fattori predittivi, i possibili fattori di confondimento e i fattori modificanti l’effetto. Indicare i criteri diagnostici, se applicabile	
Fonti dei dati/Rilevazione	8*	Per ciascuna variabile di interesse, indicare le fonti dei dati ed esporre dettagliatamente i metodi di valutazione (rilevazione). Illustrare la comparabilità dei metodi di valutazione se vi è più di un gruppo	
Errori sistematici (Bias)	9	Descrivere tutti gli sforzi volti a considerare le possibili fonti di errori sistematici (bias)	
Dimensioni dello studio	10	Spiegare come si è raggiunta la dimensione dello studio	
Variabili quantitative	11	Spiegare come sono state gestite le variabili quantitative nelle analisi. Se applicabile, descrivere quali raggruppamenti sono stati scelti e perché	
Metodi statistici	12	(a) Descrivere tutti i metodi statistici, compresi quelli usati per controllare i fattori di confondimento	
		(b) Descrivere i metodi usati per esaminare i sottogruppi e le interazioni	
		(c) Spiegare come sono stati trattati i dati mancanti	
		(d) Studio di coorte - Se applicabile, spiegare come è stata trattata la perdita nel corso del follow-up Studio caso-controllo - Se applicabile, spiegare come è stato trattato l’appaiamento dei casi con i controlli	

		Studio trasversale - Se applicabile, descrivere i metodi analitici tenendo conto della strategia di campionamento	
		(e) descrivere le eventuali analisi di sensibilità	
RISULTATI			
Partecipanti	13*	(a) Riportare il numero di individui in ciascuno stadio dello studio – ad es., numero di individui potenzialmente eleggibili, esaminati per l'eleggibilità, confermati come eleggibili, inclusi nello studio, che hanno completato il follow-up e che sono stati analizzati	
		(b) Indicare le motivazioni della mancata partecipazione a ciascuno stadio	
		(c) Considerare l'uso di un diagramma di flusso	
Dati descrittivi	14*	(a) Indicare le caratteristiche dei partecipanti allo studio (ad es., demografiche, cliniche, sociali) e dare informazioni sulle esposizioni e sui potenziali fattori di confondimento	
		(b) Indicare il numero di partecipanti con dati mancanti per ciascuna variabile di interesse	
		(c) Studio di coorte – Riassumere la durata del follow-up (ad es., medio e totale)	
Dati di esito	15*	Studio di coorte - Riportare il numero degli eventi di esito o delle misure riassuntive nel tempo Studio caso-controllo - Riportare il numero di ciascuna categoria di esposizione o le misure riassuntive di esposizione Studio trasversale - Riportare il numero degli eventi di esito o le misure riassuntive	
Risultati principali	16	(a) Fornire le stime non aggiustate e, se applicabile, le stime aggiustate per i fattori di confondimento e la loro precisione (ad es., intervallo di confidenza al 95%). Chiarire per quali fattori di confondimento è stato eseguito l'aggiustamento e perché sono stati inclusi	
		(b) Riportare i limiti delle categorie quando vengono categorizzate le variabili continue	
		(c) Se rilevante, considerare di tradurre le stime di rischio relativo in rischio assoluto per un periodo di tempo significativo	
Altre analisi	17	Riportare le altre analisi eseguite – ad es., analisi di sottogruppi e interazioni e analisi di sensibilità	
DISCUSSIONE			
Risultati principali	18	Riassumere i risultati principali in relazione agli obiettivi dello studio	
Limiti	19	Discutere i limiti dello studio, tenendo conto delle eventuali fonti di errori sistematici (bias) o imprecisioni. Discutere sia la direzione sia le dimensioni di tutti i potenziali errori sistematici (bias)	
Interpretazione	20	Fornire una prudente interpretazione globale dei risultati, tenendo in considerazione gli obiettivi, i limiti, la molteplicità delle analisi, i risultati ottenuti in studi simili e altre evidenze rilevanti	
Generalizzabilità	21	Discutere la generalizzabilità (validità esterna) dei risultati dello studio	
ALTRE INFORMAZIONI			
Finanziamento	22	Indicare le fonti di finanziamento e il ruolo dei finanziatori nello studio attuale e, se applicabile, nello studio originale su cui si basa l'articolo attuale	